



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 9/00, 9/16, 9/20 A61K 9/51	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/15193 (43) Date de publication internationale: 17 octobre 1991 (17.10.91)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00274 (22) Date de dépôt international: 4 avril 1991 (04.04.91) (30) Données relatives à la priorité: 90/04471 6 avril 1990 (06.04.90) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : SPENLEHAUER, Gilles [FR/FR]; 4, avenue Cousin-de-Méricourt, F-94230 Cachan (FR). VEILLARD, Michel [FR/FR]; 12, rue du Docteur-Roux, F-92330 Sceaux (FR). VERRECHIA, Thierry [FR/FR]; 59, avenue Laplace, F-94110 Arcueil (FR).		(74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A. - Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: MICROSPHERES, A PREPARATION METHOD THEREFOR AND USES THEREOF (54) Titre: MICROSPHERES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION (57) Abstract <p>Novel biodegradable and biocompatible microspheres comprising one or more active principles, a biodegradable and biocompatible polymer and a biodegradable and biocompatible surface active substance. The method involves preparing a solution of the polymer and the active principle in a water-unmiscible solvent which is then mixed with the aqueous surface active solution after which the solvent is removed by evaporation.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne de nouvelles microsphères biodégradables et biocompatibles constituées d'un ou plusieurs principes actifs et d'un polymère biodégradable et biocompatible et d'une substance tensioactive, elle aussi biodégradable et biocompatible. Le procédé consiste à préparer une solution du polymère et du principe actif dans un solvant non miscible à l'eau que l'on mélange ensuite à la solution aqueuse de tensioactif suivi d'une évaporation du solvant.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse			SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LI	Liechtenstein	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Monaco		

MICROSPHERES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LEUR UTILISATION

La présente invention concerne de nouvelles formes pharmaceutiques. Elle concerne plus particulièrement des microsphères de principes actifs ayant un diamètre particulièrement faible de l'ordre d'environ un micron. Elle vise également un procédé de préparation desdites microsphères et leur utilisation.

Il est particulièrement important dans le domaine pharmaceutique de pouvoir disposer de formes pharmaceutiques se présentant sous des dimensions extrêmement réduites et ayant en plus une homogénéité de répartition remarquable. Ces exigences sont surtout importantes pour les formes pharmaceutiques destinées à une administration parentérale.

Certains principes actifs requièrent aussi un enrobage pour leur administration. Ainsi se pose un double problème obtenir des formes pharmaceutiques présentant un diamètre aussi faible que possible, le principe actif étant enrobé par un polymère, l'ensemble devant pouvoir être administré à l'homme ou à l'animal. Ce polymère doit aussi posséder des propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité remarquables.

Ce problème général est connu de l'industrie pharmaceutique depuis longtemps. Diverses descriptions de microparticules ont déjà été proposées comme par exemple dans le brevet US 4 330 338. Ce brevet qui ne répond pas au problème préalablement évoqué décrit un procédé de préparation de microsphères de polymère et leur addition subséquente à des principes actifs pharmaceutiques, lors de la préparation par exemple de comprimés.

Selon ce brevet, on prépare des microsphères de polymère, en réalisant une solution du polymère non hydrosoluble dans un solvant plus volatil que l'eau, puis on émulsionne cette solution dans une phase aqueuse éventuellement en présence d'un agent émulsifiant et enfin on évapore le solvant. Les microsphères obtenues présentent un diamètre réparti entre 0,1 et 20 microns. Elles sont utilisées pour enrober des principes actifs pharmaceutiques. Il est précisé dans ce brevet que pour obtenir le

taux désiré d'enrobant, lorsque le polymère est insoluble dans l'eau, il est nécessaire d'ajouter à l'émulsion un agent tel que qu'un polymère hydrosoluble comme par exemple la méthyl cellulose ou la polyvinylpyrrolidone. Ces agents favorisant l'enrobage sont
5 choisis parmi les composés solubles dans l'eau et acceptables pour l'ingestion. Malheureusement la plupart d'entre eux ne sont pas acceptables pour une administration par voie parentérale. Ce brevet ne décrit jamais l'enrobage d'un principe actif pharmaceutique sous la forme de microsphères et ne résoud donc pas le problème
10 préalablement évoqué.

Il est également décrit dans le brevet EP 269 921 des microsphères de principes actifs enrobées d'un copolymère à base d'acide polylactique. Ces microsphères ont un diamètre moyen compris entre 0,1 et 10 microns. Elles sont obtenues par dissolution du
15 polymère et du principe actif à enrober dans un solvant non miscible à l'eau, suivie d'une émulsion de la solution précédente dans une solution aqueuse contenant un émulsifiant. Cet émulsifiant est choisi parmi l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose. Le seul émulsifiant exemplifié est l'alcool
20 polyvinylique. Il est impossible pour l'administration à l'homme par voie injectable de maintenir des traces d'un tel composé.

La présente invention a permis d'obtenir des microsphères de principe actif enrobées par un polymère biodégradable et biocompatible et par une substance tensioactive elle aussi
25 biodégradable et biocompatible.

Elle concerne les microsphères en tant que nouvelles compositions, leur procédé de préparation ainsi que leur utilisation.

Les microsphères selon l'invention sont constituées d'un
30 principe actif pharmaceutique de base, d'un polymère biodégradable et d'une substance tensioactive. Le principe actif pharmaceutique est notamment choisi parmi :

- les agents antiinflammatoires (kétoprofène, ibuprofène, salicylés),

- les agents antibactériens (pénicillines, céphalosporines, les macrolides, les synergistines, les tétracyclines, les quinolones),

- les agents anticancéreux,

5 - les agents ayant une action sur le coeur (antiangoreux nitreux antiarythmiques, antihypertenseurs, bêtabloquants, veinotoniques, vasodilatateurs),

- les agents de diagnostic.

Ces microsphères sont aussi constituées d'un polymère
10 biodégradable et biocompatible choisi parmi :

- les homopolymères de l'acide lactique ou de l'acide glycolique ou les copolymères desdits acides,

- les polymères de l'acide polyhydroxybutyrique,

- les polylactones des acides gras contenant plus de douze
15 atomes de carbone (polycaprolactones, polyvalérolactones),

- les polyorthoesters tels que décrit par HELLER, J. Polym. Sci., 18, 619, 1980

- les polyhydroxyesters d'acide gras ayant plus de douze atomes de carbone (polyhydroxyvalérate),

20 - les polyanhydrides.

On préfère parmi l'ensemble de ces composés utiliser les copolymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique présentant un poids moléculaire compris entre 1000 et 200 000.

Ces microsphères sont aussi constituées d'un agent
25 tensioactif biocompatible protéinique choisi parmi :

- la sérumalbumine,

- la fétuine,

- l'orosomucoïde,

- les glycoprotéines,

30 - les immunoglobulines,

- la gélatine,

- le collagène,

ou d'un phospholipide, d'un lipopolysaccharide ou de sels biliaires tels que le cholate de sodium.

Ces microsphères présentent un diamètre particulier compris entre 0,01 et 10 microns et de préférence entre 0,05 et 1 micron. Le principe actif peut indifféremment être situé dans le coeur de la microsphère mélangé avec le polymère biocompatible ou être situé à l'extérieur du coeur emprisonné dans le tensioactif. La situation du principe actif dépend fortement de son affinité pour le polymère ou pour le tensioactif.

Le procédé de préparation de ces microsphères consiste à mettre en solution le principe actif et le polymère dans un solvant organique, non miscible à l'eau, plus volatil que l'eau tel que par exemple les solvants halogénés et tout particulièrement le dichlorométhane, le chloroforme, le toluène, les alcools aliphatiques (éthanol, isopropanol), ou leurs mélanges.

On prépare à côté une solution aqueuse du tensioactif que l'on mélange à grande vitesse avec la solution précédente au moyen d'un homogénéisateur à haute pression (1 à 11 bar). Cette technique permet d'éviter la présence de métaux lourds dans l'émulsion aqueuse de microsphères. La teneur en métaux lourds est avantageusement inférieure à 10 ppm.

On obtient alors une émulsion aqueuse contenant les microsphères qui subit ensuite une évaporation de façon à éliminer le solvant. Les microsphères obtenues en solution aqueuse peuvent être utilisées telles quelles ou peuvent subir une étape ultérieure de lyophilisation. Dans ce dernier cas on ajoute avantageusement un agent de lyophilisation tel que par exemple le mannitol ou le thréalose.

Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention on utilise de préférence une quantité de polymère telle qu'elle représente une concentration pondérale par rapport au solvant comprise entre 0,01 et 20 % et encore plus préférentiellement comprise entre 1 et 10 %. On préfère aussi mettre en oeuvre au maximum 25 % de principe actif dans le milieu.

L'émulsion est réalisée en mettant en oeuvre de préférence :

- 1 à 50 % en poids de solvant contenant le polymère et le principe actif,

- 5 - 98,9 à 30 % en poids d'eau,
 - 0,1 à 20 % en poids d'agent tensioactif.

Encore plus préférentiellement on met en oeuvre :

- 1 à 30 % en poids de solvant contenant le polymère et le principe actif,

- 10 - 98,9 à 50 % en poids d'eau,
 - 0,1 à 20 % en poids d'agent tensioactif.

La solution aqueuse obtenue après évaporation du solvant contenant les microsphères est constituée de :

- 15 - 0,05 à 20 % en poids de principe actif,
 - 0,1 à 40 % en poids de polymère,
 - 0,2 à 20 % en poids d'agent tensioactif,
 - 99,65 à 20 % en poids d'eau.

Elle est encore plus préférentiellement constituée de :

- 20 - 0,05 à 12 % en poids de principe actif,
 - 0,1 à 25 % en poids de polymère,
 - 0,1 à 20 % en poids d'agent tensioactif,
 - 99,65 à 57 % en poids d'eau.

Cette solution est directement utilisable pour une utilisation parentérale.

- 25 La solution aqueuse obtenue peut aussi avantageusement subir une étape ultérieure de lyophilisation après addition d'environ 10 % en poids de mannitol par rapport au poids d'eau contenu dans la solution devant subir la lyophilisation.

- 30 L'invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

EXEMPLE 1

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules d'un copolymère des acides D,L lactique (37,5 % L et 37,5 % D) et glycolique (25%) (PLA37.5 GA25) et de spiramycine est préparée en dissolvant 0,5 g de ce polymère et 0,5 g de spiramycine dans 10 g de dichlorométhane. Cette solution est ensuite dispersée dans 50 g d'une solution aqueuse de cholate de sodium à 1 % (P/P). Une émulsion grossière est obtenue. Elle est recyclée pendant 3 minutes à l'aide d'un homogénéisateur haute pression type MICROFLUIDIX!. L'émulsion est alors débarrassée du dichlorométhane à l'aide d'un évaporateur rotatif à une pression de 50,5 cm de mercure à 20°C. Le pseudo-latex obtenu est constitué de nanoparticules d'un diamètre moyen de 60 +/-15 nm, et contient 12,6 % (P/P) de spiramycine.

EXEMPLE 2

Une suspension à 7 % (P/P) de nanoparticules de PLA37.5 GA25 est préparée en dissolvant 3,5 g du mélange de l'exemple 1 dans 45 g de dichlorométhane et en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1. Les particules ont un diamètre moyen de 270 +/- 50 nm.

EXEMPLE 3

Une suspension à 15 % (P/P) de nanoparticules de poly-(L)lactique est obtenue en dissolvant 7,5 g du mélange de l'exemple 1 dans du dichlorométhane et suivant le protocole décrit dans l'exemple 1.

EXEMPLE 4

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules d'acide polyhydroxybutyrique et de phénoxyméthylpénicilline est obtenue

suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par de la sérum albumine, et la spiramycine par 0,21 g de pénicilline V acide (phénoxy méthylpénicilline). Les nanoparticules contiennent 7,2 % (P/P) d'antibiotique.

5 EXEMPLE 5

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de polyanhydride est obtenue en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par un mélange gélatine/Pluronic F68 (50/50 P/P).

10 EXEMPLE 6

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de PLA37.5 GA25 est obtenue en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par de la lécithine purifiée. Une observation en microscopie électronique à
15 transmission révèle la présence de feuilletts de phospholipides entourant les nanoparticules de polymère.

EXEMPLE 7

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de poly-ε-caprolactone est obtenue en suivant le protocole
20 décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par du collagène.

EXEMPLE 8

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de PLA37.5 GA25 est obtenue en suivant le protocole décrit
25 dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par de la fétuine.

EXEMPLE 9

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et d'un copolymère des acides hydroxybutyrique et valérique est obtenue en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par de l'orosomucoïde.

EXEMPLE 10

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de PLA37.5 GA25 contenant de l'huile de coton (Mygliol 812) est obtenue suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en additionnant 0,1 g d'huile dans la solution de polymère dans le dichlorométhane.

EXEMPLE 11

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de PLA37.5 GA25 est obtenue en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par une immunoglobuline.

EXEMPLE 12

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de PLA37.5 GA25 est obtenue en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par un lipopolysaccharide de paroi bactérienne.

EXEMPLE 13

Une suspension à 0,1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de PLA37.5 GA25 est obtenue en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par un mélange de lécithine/ ganglioside M1 (5/1, mol/mol).

EXEMPLE 14

Une suspension à 0,1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de PLA37.5 GA25 est obtenue en suivant le protocole décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le cholate de sodium par une lipoprotéine haute densité.

EXEMPLE 15

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de Poly-(L) lactique est obtenue en suivant le protocole de l'exemple 1 mais en utilisant une solution aqueuse de cholate de sodium à 0,05 %, les nanoparticules ont un diamètre moyen de 280 +/- 60 nm.

EXEMPLE 16

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de Poly-(D,L) lactique est obtenue en suivant le protocole de l'exemple 1 mais en utilisant une solution aqueuse de sérum albumine à 0,05 %, les nanoparticules ont un diamètre moyen de 320 +/- 60 nm.

EXEMPLE 17

Une suspension à 1 % (P/P) de nanoparticules de spiramycine et de Poly-(D,L) lactique est obtenue en suivant le protocole de l'exemple 1 mais en utilisant une solution aqueuse de sérum albumine à 3 %, les nanoparticules ont un diamètre moyen de 80 +/- 20 nm.

REVENDEICATIONS

1 - Microsphères biocompatibles constituées d'un ou plusieurs principes actifs, d'un polymère biodégradable et biocompatible et d'une substance tensioactive elle aussi
5 biodégradable et biocompatible.

2 - Microsphères biocompatibles selon la revendication 1 caractérisées en ce qu'elles présentent un diamètre particulaire compris entre 0,01 et 10 microns et de préférence entre 0,05 et 1 micron.

10 3 - Microsphères selon la revendication 1 caractérisées en ce que le polymère biodégradable et biocompatible est choisi parmi :
- les homopolymères de l'acide lactique ou de l'acide glycolique ou les copolymères desdits acides,
- les polymères de l'acide polyhydroxybutyrique,
15 - les polylactones des acides gras contenant plus de douze atomes de carbone (polycaprolactones, polyvalérolactones),
- les polyorthoesters (HELLER),
- les polyhydroxyesters d'acide gras ayant plus de douze atomes de carbone (polyhydroxyvalérate),
20 - les polyanhydrides.

4 - Microsphères selon la revendication 1 caractérisées en ce que l'agent tensioactif biocompatible est choisi parmi les composés protéiniques suivants :
- la sérumalbumine,
25 - la fétuine,
- l'orosomucoïde,
- les glycoprotéines,
- les immunoglobulines,
- la gélatine,
30 - le collagène,
ou les phospholipides et les lipopolysaccharides.

5 - Procédé de préparation des microsphères selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'on prépare une solution du polymère et du principe actif dans un solvant non miscible à l'eau, plus volatil que l'eau que l'on
5 mélange avec une solution aqueuse du tensioactif, suivi d'une évaporation du solvant.

6 - Procédé de préparation selon la revendication 5 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les solvants aliphatiques halogénés, les alcools et les solvants aromatiques.

10 7 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le mélange est effectué au moyen d'un homogénéisateur à haute pression.

8 - procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce qu'on utilise une concentration pondérale en polymère par rapport au
15 solvant comprise entre 0,01 et 20 % en poids, et de préférence entre 1 et 10 %.

9 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'émulsion est composée de :

- 20
- 1 à 50 % en poids de solvant contenant le polymère et le principe actif,
 - 98,9 à 30 % en poids d'eau,
 - 0,1 à 20 % d'agent tensioactif.

10 - Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que l'émulsion est composée de :

- 25
- 1 à 30 % en poids de solvant contenant le polymère et le principe actif,
 - 98,9 à 60 % en poids d'eau,
 - 0,1 à 20 % en poids d'agent tensioactif.

11 - Compositions injectables contenant un ou plusieurs principes actifs sous forme de microsphères caractérisées en ce qu'elles sont constituées de :

- 5
- 0,05 à 20 % en poids de principe actif,
 - 0,1 à 40 % en poids de polymère,
 - 0,2 à 20 % en poids d'agent tensioactif,
 - 99,65 à 20 % en poids d'eau.

12 - Compositions injectables selon la revendication 11 caractérisées en ce qu'elles contiennent :

- 10
- 0,05 à 12 % en poids de principe actif,
 - 0,1 à 25 % en poids de polymère,
 - 0,1 à 20 % en poids d'agent tensioactif,
 - 99,65 à 57 % en poids d'eau.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00274

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5	A61K 9/00, A61K 9/16, A61K 9/20, A61K 9/51	
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0269921 (SANRAKU) 8 June 1988 see claims 1,3; page 3, lines 33-51 cited in the application -----	1-6
X	GB, A, 2077693 (SANDOZ) 23 December 1981 see claims 1,2,4-8; page 1, lines 40-49, 129-130; page 2, lines 1-4, 31-41, 74-80, 95-97, 107 -----	1-6
A	US, A, 4330338 (G. S. BANKER) 18 May 1982 see column 2, lines 61-68; column 3, lines 1-5, 25-33, 40-47, 56-58; column 4, lines 1-5; column 5, lines 36-39 (cited in the application) -----	1-6
A	EP, A, 0134318 (CONNAUGHT LABS) 20 March 1985 see claims 1-6, 8-10; page 2, lines 31-36; page 4, example 1 -----	1-6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
24 June 1991 (24.06.91)		7 August 1991 (07.08.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9100274
SA 46508

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/07/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

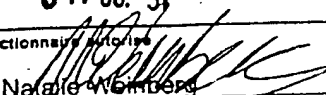
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0269921	08-06-88	JP-A- 63122620 US-A- 4994281	26-05-88 19-02-91
GB-A- 2077693	23-12-81	US-A- 4384975 CH-A- 648217 DE-A- 3121983 FR-A, B 2484281 JP-A- 57027128 US-A- 4933105	24-05-83 15-03-85 04-02-82 18-12-81 13-02-82 12-06-90
US-A- 4330338	18-05-82	BE-A- 879132 EP-A, B 0020496 JP-A- 2167221 WO-A- 8000659	01-04-80 07-01-81 27-06-90 17-04-80
EP-A- 0134318	20-03-85	CA-A- 1196864	19-11-85

EP-0 FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 91/00274

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁵ : A 61 K 9/00, A 61 K 9/16, A 61 K 9/20, A 61 K 9/51		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁵	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	EP, A, 0269921 (SANRAKU) 8 juin 1988 voir revendications 1,3; page 3, lignes 33-51 cité dans la demande ---	1-6
X	GB, A, 2077693 (SANDOZ) 23 décembre 1981 voir revendications 1,2,4-8; page 1, lignes 40-49, 129-130; page 2, lignes 1-4, 31-41, 74-80, 95-97, 107	1-6
A	US, A, 4330338 (G.S. BANKER) 18 mai 1982 voir colonne 2, lignes 61-68; colonne 3, lignes 1-5, 25-33, 40-47, 56-58; colonne 4, lignes 1-5; colonne 5, lignes 36-39 cité dans la demande ---	1-6
A	EP, A, 0134318 (CONNAUGHT LABS) 20 mars 1985 voir revendications 1-6, 8-10; page 2, lignes 31-36; page 4, exemple 1 -----	1-6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 24 juin 1991	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">07.08.91</div>	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire chargé <div style="text-align: center;">  Nathalie Wember </div>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100274
SA 46508

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 30/07/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0269921	08-06-88	JP-A- 63122620 US-A- 4994281	26-05-88 19-02-91
GB-A- 2077693	23-12-81	US-A- 4384975 CH-A- 648217 DE-A- 3121983 FR-A, B 2484281 JP-A- 57027128 US-A- 4933105	24-05-83 15-03-85 04-02-82 18-12-81 13-02-82 12-06-90
US-A- 4330338	18-05-82	BE-A- 879132 EP-A, B 0020496 JP-A- 2167221 WO-A- 8000659	01-04-80 07-01-81 27-06-90 17-04-80
EP-A- 0134318	20-03-85	CA-A- 1196864	19-11-85

ETO FORM 10472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82